



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 336 571**

⑤① Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/515 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **04804271 .7**

⑨⑥ Fecha de presentación : **23.12.2004**

⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1699440**

⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

⑤④ Título: **Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica a prueba de abuso.**

③① Prioridad: **24.12.2003 DE 103 61 596**

⑦③ Titular/es: **Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.04.2010

⑦② Inventor/es: **Bartholomäus, Johannes y
Arkenau-Maric, Elisabeth**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.04.2010

⑦④ Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 336 571 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica a prueba de abuso.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de formas farmacéuticas sólidas susceptibles de abuso con menor posibilidad de abuso en el que

- a) una mezcla de formulación que contiene al menos un principio activo de abuso potencial y al menos un polímero sintético o natural (C) que presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N se conforma mediante la aplicación de una fuerza para obtener piezas conformadas,
- 10 b) en caso dado, las piezas conformadas se separan en unidades y dado el caso se clasifican por tamaño, y
- c) durante o después de su calentamiento al menos hasta el punto de reblandecimiento del polímero (C) se someten a la acción de una fuerza hasta que las piezas conformadas presentan una resistencia a la rotura de al menos 500 N, en caso dado se proveen de un revestimiento y dado el caso se mezclan de nuevo todas las piezas conformadas.

20 Numerosos principios activos farmacéuticos, además de una excelente eficacia en su campo de aplicación correspondiente, también presentan un potencial de abuso, es decir pueden ser utilizados por una persona para provocar efectos que no corresponden a su uso previsto.

25 Por ejemplo, los opiáceos, que presentan una excelente eficacia para combatir dolores fuertes a muy fuertes, con frecuencia son utilizados para provocar estados de euforia de tipo borrachera.

Para poder llevar a cabo el abuso, el abusador por ejemplo tritura en un mortero las formas farmacéuticas correspondientes, como tabletas o cápsulas, extrae el principio activo del polvo obtenido con ayuda de un líquido preferentemente acuoso y se administra la solución resultante, en caso dado después de filtración con un algodón o celulosa, vía parenteral, en particular vía intravenosa. En comparación con una ingesta oral abusiva, con este tipo de administración se produce una aceleración adicional de la afluencia del principio activo con el resultado deseado por el abusador, a saber: el “subidón”. Esta “subidón” también se logra cuando la forma farmacéutica pulverizada se toma por vía nasal, es decir cuando se esnifa.

35 Dado que las formas farmacéuticas orales retardadas que contienen principios activos de abuso potencial normalmente no producen el “subidón” deseado por el abusador, incluso en caso de una ingestión oral de cantidades abusivamente altas, estas formas farmacéuticas también se trituran y de ellas se extraen los principios activos.

40 Para evitar el abuso, en el documento US-A- 4,070,494 se propone añadir un producto hinchable a la forma farmacéutica. Éste se hincha al añadir agua para la extracción del principio activo y hace que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

45 La tableta de varias capas dada a conocer en el documento WO 95/20947, que presenta el principio activo de abuso potencial y al menos un formador de gel separados en cada caso en capas diferentes, se basa en un planteamiento correspondiente al indicado más arriba para evitar el abuso por vía parenteral.

50 El documento WO 03/015531 A2 da a conocer otro planteamiento para evitar el abuso por vía parenteral. En dicho documento se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente disuasivo. El color, que se libera por una manipulación impropia de la forma farmacéutica, tiene el objeto de hacer que el abusador desista de utilizar esta forma farmacéutica manipulada.

55 Otra posibilidad conocida para dificultar el abuso consiste en añadir a la forma farmacéutica antagonistas de los principios activos, por ejemplo naloxona o naltrexona en caso de opiáceos, o compuestos que producen una reacción de rechazo fisiológicas, por ejemplo Radix Ipecacuanha = ipecacuana, de la forma farmacéutica.

60 Pero, dado que para el abuso, en la mayoría de los casos sigue siendo necesaria la pulverización de las formas farmacéuticas que contienen un principio activo objeto de abuso, el objetivo de la presente invención consistía en proponer procedimientos para la producción de formas farmacéuticas a prueba de abuso con las que se dificultara o impidiera la pulverización de la forma farmacéutica que precede al abuso con los medios normalmente disponibles para un abusador potencial y, en consecuencia, con los que se produjera una forma farmacéutica para principios activos de abuso potencial que garantizara el efecto terapéutico deseado en caso de una administración conforme a lo prescrito, pero cuyos principios activos no se pudieran convertir en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.

65

ES 2 336 571 T3

Este objetivo se resuelve mediante el procedimiento según la invención para la producción de formas farmacéuticas sólidas de abuso potencial al menos reducido, caracterizado porque

- a) una mezcla de formulación que contiene al menos un principio activo de potencial abuso y al menos un polímero sintético o natural (C) que presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N, y en caso dado sustancias auxiliares (B), se conforma mediante la aplicación de una fuerza para obtener piezas conformadas,
- b) en caso dado, las piezas conformadas se separan en unidades y dado el caso se clasifican por tamaño, y
- c) durante o después de un calentamiento hasta al menos el punto de reblandecimiento del polímero (C), se someten a la acción de una fuerza hasta que las piezas conformadas presentan una resistencia a la rotura de al menos 500 N, en caso dado se proveen de un revestimiento y dado el caso se mezclan de nuevo todas las piezas conformadas.

Mediante la utilización en el procedimiento según la invención de polímeros (C) con la resistencia mínima a la rotura arriba indicada, preferentemente en cantidades tales que la forma farmacéutica también presente dicha resistencia mínima a la rotura, se logra evitar una pulverización de la forma farmacéutica con los medios habituales y, con ello, dificultar considerablemente o evitar el abuso subsiguiente.

Sin una trituración suficiente no puede tener lugar una administración parenteral, en especial intravenosa, sin riesgo, o la extracción del principio activo dura demasiado para el abusador. Una ingestión oral abusiva no provoca ningún “subidón”, ya que no se produce ninguna liberación espontánea.

De acuerdo con la invención, por “trituración” se entiende la pulverización de la forma farmacéutica con los medios habituales normalmente disponibles para un abusador, por ejemplo con un mortero y una mano de mortero, un martillo, un mazo u otro medio habitual para pulverizar mediante la aplicación de fuerza, no debiendo superarse la producción eventual de una proporción fina (tamaño de partícula igual a 0,3 mm o menos) del 5% en peso.

Por consiguiente, la forma farmacéutica obtenida según la invención es adecuada para impedir el abuso por vía parenteral, nasal y/u oral de principios activos farmacéuticos de abuso potencial.

Los principios activos farmacéuticos de potencial abuso, al igual que las cantidades a utilizar de los mismos y los procedimientos para su producción, son conocidos por los especialistas y pueden estar contenidos en la forma farmacéutica según la invención como tales, en forma de sus derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de sus sales o solvatos, como racematos o estereoisómeros. La forma farmacéutica obtenida según la invención también es adecuada para la administración de diversos principios activos. Preferentemente se utiliza para la administración de un principio activo determinado.

La forma farmacéutica obtenida según la invención es particularmente adecuada para evitar el abuso de un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que incluye opiáceos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, barbituratos, estimulantes y otros narcóticos.

La forma farmacéutica obtenida según la invención es totalmente adecuada para impedir el abuso de un opiáceo, opioide, tranquilizante u otro narcótico seleccionado de entre el grupo que incluye N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)-*a*-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(*a*-metilfenetilamino)-2-fenilacetoniitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, bicitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tien[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5*a*-epoxi-7a[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-di-metil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-il-amina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tien[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1*aH*,5*aH*)-tropanocarboxilato] (co-caína), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6*a*-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobar-bital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diarmorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-6*a*-morfinanol (dihidrocódigoína), 4,5*a*-epoxi-17-metil-3,6*a*-morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimetfetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodia-zepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiambuteno, [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzocia-

cepin-3-carboxilato] de etilo (etiloflasepato), 4,5a-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (etilmorfina), etonitace-
 no, 4,5a-epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-etnilmorfina-3-ol (etorfina), N-etil-3-fe-
 nil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfe-
 nilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-
 1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2
 (3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fluraze-
 pam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluoro-
 fenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5a-epoxi-3-
 metoxi-17-metil-6-morfina-ona (hidrocodona), 4,5a-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfina-ona (hidromorfona), hidro-
 xipetidina, isometadona, hidroximetilmorfina, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2-
 d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemi-
 dona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-
 4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfina-ol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-
 clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4] benzodiazepin-1(4H)-ona (loprazolam),
 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-
 1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isindol-5-
 ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)-a-metil-
 fenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetilen-dicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazo-
 cina, metilmorfina, N, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metado-
 na), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metacualona), [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo (metilfenidato),
 ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilon), meto-
 pón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzohidril-sulfonil)ace-
 tamida (modafinilo), 4,5a-epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6a-diol (morfina), mirofina, (\pm)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-
 7,8,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo [b, d]piran-9(6aH)-ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, nar-
 ceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-
 benzodiazepin-2(3H)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nordazepam), norlevorfa-
 nol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de plantas
 pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona
 (oxazepam), (cis-trans)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6(5H)-
 ona (oxazolam), 4,5a-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfina-ona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes
 de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somnife-
 rum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (permolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-bu-
 tenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), (1-metil-
 4-fenil-4-piperidincarboxilato) de metilo (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, pimindina,
 folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfeneti-
 lamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (pinazepam), alcohol α -(2-pipe-
 ridil)-benzohidrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-
 1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, prope-
 ridina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, {3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropa-
 namido)-piperidino]propanoato} de metilo (remifentanilo), ácido 5-sec-butyl-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), áci-
 do 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), N-[4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil]propionanilida
 (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexe-
 nil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (tetrazepam), (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato) de
 etilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
 (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fe-
 nol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-dimeti-
 laminometil-ciclohexil)fenol, (1S, 2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R, 3R)-1-dimetilamino-3-(3-me-
 toxifenil)-2-metil-3-pentanol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)1,3-ciclohexanodiol, preferen-
 temente en forma de racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-
 (6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propiona-
 to de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-
 ciclohexi-1-enil)fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-tri-
 fluorometilbenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluo-
 rometilbenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxiben-
 zoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, éster
 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, éster 3-(2-dime-
 tilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-
 1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidroxibifenil-4-carboxílico, y también compuestos es-
 tereoisoméricos correspondientes, en cada caso sus derivados correspondientes, en particular amidas, ésteres o éteres,
 y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos, de forma especialmente
 preferente clorhidratos.

La forma farmacéutica según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo
 opioide seleccionado de entre el grupo que incluye oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol y sus derivados o
 compuestos fisiológicamente compatibles, preferentemente sus sales y solvatos, preferiblemente sus clorhidratos.

La forma farmacéutica según la invención también es especialmente adecuada para impedir el abuso de un prin-
 cipio activo opioide seleccionado de entre el grupo que incluye (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fe-

ES 2 336 571 T3

nol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferentemente clorhidratos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros y racematos fisiológicamente compatibles, y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

En los documentos EP-A-693475 y EP-A-780369 se describen estos compuestos o sus procedimientos de preparación.

En el procedimiento según la invención se utiliza al menos un polímero sintético o natural (C) con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, medida de acuerdo con el método dado a conocer en la presente solicitud.

Para ello se utiliza preferentemente al menos un polímero seleccionado de entre el grupo que incluye óxidos de polialquileno, preferentemente óxidos de polimetileno, óxidos de polietileno, óxidos de polipropileno; polietilenos, polipropilenos, cloruros de polivinilo, policarbonatos, poliestirenos, poliacrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los polímeros mencionados. Los polímeros se caracterizan por un peso molecular de al menos 0,5 millones, determinado por medición reológica. De forma totalmente preferente se utilizan óxidos de polialquileno termoplásticos, como óxidos de polietileno, con un peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente al menos de 1 millón a 15 millones, determinado por medición reológica. Estos polímeros presentan una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP medida en solución acuosa al 5% en peso con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo nº 2/velocidad de rotación: 2 r.p.m.), de 400 a 4.000 cP medida en solución acuosa al 2% con ayuda del viscosímetro arriba indicado (husillo nº 1 ó 3/velocidad de rotación: 10 r.p.m.), o de 1.650 a 10.000 cP medida en solución acuosa al 1% con ayuda de dicho viscosímetro (husillo nº 2/velocidad de rotación: 2 r.p.m.).

Los polímeros se utilizan preferentemente en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

La mezcla de formulación o las formas farmacéuticas producidas según la invención contienen al menos un 30% en peso, preferentemente entre al menos un 50% en peso y un 99,9% en peso, de polímeros (C) con respecto a la cantidad total.

[EA1]

Además, para lograr la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica obtenida según la invención se puede utilizar adicionalmente al menos una cera natural o sintética (D) con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, medida de acuerdo con el método dado a conocer en la presente solicitud.

Son preferentes las ceras con un punto de reblandecimiento de al menos 60°C. De forma especialmente preferente se utiliza cera de carnauba y cera de abeja. De forma totalmente preferente se utiliza cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palmera de carnauba y que presenta un punto de reblandecimiento de al menos 80°C. Cuando se utiliza adicionalmente el componente ceroso (D), éste se emplea junto con al menos un polímero (C) en cantidades tales que la forma farmacéutica presente una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Como sustancias auxiliares (B) se pueden utilizar las sustancias auxiliares conocidas habituales para la formulación de formas farmacéuticas sólidas. Preferentemente, éstas consisten en agentes ablandadores, como polietilenglicoles; sustancias auxiliares que influyen en la liberación del principio activo, preferentemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, preferiblemente polímeros hidrófilos, de forma totalmente preferente hidroxipropilcelulosa; y/o antioxidantes. Como antioxidantes adecuados se pueden mencionar: ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, monotiglicerina, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, de forma especialmente preferente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y α -tocoferol.

El antioxidante se utiliza preferentemente en cantidades entre el 0,01 y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,03 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

Para producir la forma farmacéutica sólida a prueba de abuso se mezclan el principio activo, el componente (C), en caso dado el componente ceroso (D), en caso dado sustancias auxiliares (B) y en caso dado al menos uno de los componentes (a) - (f) adicionales que impiden el abuso, presentes en caso dado, y la mezcla de formulación resultante se conforma mediante la aplicación de fuerza para obtener piezas conformadas, preferentemente para obtener la forma farmacéutica.

La preparación de la mezcla de formulación se lleva a cabo en un aparato mezclador conocido por los especialistas. El aparato mezclador puede consistir por ejemplo en una mezcladora de rodillos, una mezcladora agitadora, una mezcladora de cizallamiento o una mezcladora de circulación forzada.

Preferentemente, la mezcla de formulación resultante se conforma mediante la aplicación de fuerza directamente en piezas conformadas, preferentemente en la forma farmacéutica, preferiblemente sin aplicación de calor. Por ejemplo, la mezcla de formulación se puede conformar en tabletas mediante compresión directa en tabletas. En caso de una compresión directa en tabletas, la mezcla se comprime con ayuda de una herramienta para comprimir tabletas, es decir, un troquel inferior, un troquel superior y una matriz.

ES 2 336 571 T3

La mezcla de formulación también se puede granular primero y conformar a continuación.

La conformación se lleva a cabo preferentemente bajo la aplicación de una fuerza, empleándose una fuerza igual o superior a 0,5 kN, preferiblemente de 1 a 100 kN. La fuerza se ejerce preferentemente con ayuda de una prensa para comprimidos, con cilindros perfilados o con cintas perfiladas equipadas con cilindros. La mezcla de formulación también se puede extrudir con ayuda de una extrusora para obtener un cordón que se divide en piezas conformadas con el tamaño deseado. Si durante la aplicación de la fuerza también tiene lugar un calentamiento, la temperatura debería permanecer por debajo de 60°C.

Cuando la mezcla de formulación se procesa para obtener piezas conformadas multiparticuladas, como granulados o pellets, éstas deberían presentar un tamaño mínimo de 0,5 mm, preferentemente un tamaño de 1 a 3,5 mm. Preferentemente, antes de continuar su procesamiento, si estas piezas no presentan un tamaño en gran medida uniforme se pueden clasificar por tamaños. Esta clasificación se puede llevar a cabo con ayuda de la técnica de tamizado.

En el siguiente paso de procedimiento c), las piezas conformadas se someten de nuevo a la acción de una fuerza, calentándose éstas antes de la aplicación de la fuerza o durante la misma al menos hasta el punto de reblandecimiento del polímero (C), preferentemente a una temperatura igual o superior a 60°C. Se aplica una fuerza de al menos 0,1 kN, preferentemente de 1 kN a 120 kN, de forma especialmente preferente hasta 100 kN y de forma totalmente preferente hasta un máximo de 90 kN. Es conocido por los especialistas que la duración del tratamiento con fuerza depende de la intensidad de la fuerza aplicada, del calentamiento antes de la aplicación de la fuerza o durante la misma y en caso dado del tamaño de las piezas conformadas, y se puede determinar mediante sencillos ensayos preliminares para que las piezas conformadas después de la aplicación de la fuerza presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N, medida de acuerdo con el método indicado más abajo.

El calentamiento necesario se puede controlar preferentemente a través de una medición de temperatura en el interior de una pieza conformada con ayuda de una sonda de temperatura.

La fuerza se puede aplicar de forma continua o discontinua con ayuda de los instrumentos arriba indicados. Todo el procedimiento según la invención se puede llevar a cabo de forma continua o discontinua.

La Figura 1 muestra un dispositivo con el que las piezas conformadas 1, en este caso tabletas, después de su calentamiento, son sometidas a la acción de una fuerza entre cintas perfiladas con cilindros compresores. Unas cintas perfiladas, que se desplazan paralelamente en la parte superior y en la inferior, están provistas de medios para el alojamiento de las tabletas. Junto con cada cinta perfilada se puede desplazar también una lámina, preferentemente una lámina de aluminio o una lámina funcional (no representada en la Figura 1), para que durante la aplicación de la fuerza también pueda tener lugar al mismo tiempo una envoltura de la pieza conformada 1, en este caso la tableta. Las piezas conformadas así envueltas se pueden separar en una cantidad deseada de formas farmacéuticas conectadas, por ejemplo blísteres.

El calentamiento de las piezas conformadas se puede llevar a cabo de diferentes modos. Es preferible un calentamiento en horno, es decir, con ayuda de una atmósfera de gas caliente, o con calor de radiación. También es posible realizar el calentamiento mediante ondas electromagnéticas, en particular mediante microondas. Además de los hornos que se cargan en servicio discontinuo, también son adecuados los hornos de túnel, a través de los cuales se transportan de forma continua las piezas conformadas. En otra variante preferente del procedimiento, la aportación de calor a las piezas conformadas (1) se realiza a través de la cinta transportadora.

El calentamiento tiene lugar preferentemente bajo una atmósfera de gas protector, de forma especialmente preferente bajo atmósfera de nitrógeno.

Como ya se ha indicado, la fuerza se puede aplicar con ayuda de una prensa para comprimidos, llevándose las piezas conformadas a la matriz previamente calentadas. Este procedimiento también se puede acoplar en particular con una producción de tabletas con revestimiento, pudiendo consistir el material de revestimiento exterior, que se aplica a presión, en sustancias auxiliares o en una mezcla de principio activo/sustancia auxiliar.

De forma especialmente preferente se emplea un procedimiento en el que la aplicación de la fuerza según c) se lleva a cabo a través de cilindros perfilados (véase la Figura 1). En este procedimiento, las piezas conformadas (1) calientes se conducen a dos cilindros compresores (2) de movimiento contrario, que presentan como perfil cavidades para el alojamiento de las tabletas individuales. La aplicación de fuerza sobre las piezas conformadas (1) calientes entre los cilindros conduce a la resistencia deseada a la rotura de la forma farmacéutica.

Este procedimiento también es adecuado para una producción en continuo, donde el transporte de las piezas conformadas a los cilindros se lleva a cabo a través de una cinta transportadora mediante la cual las piezas conformadas, antes de ser sometidas a una fuerza, son conducidas directamente al calentamiento en el horno de túnel, bajo una fuente de radiación o a través de la cinta.

En otro método preferente, las piezas conformadas (1) son transportadas en un soporte (3) que presenta un perfil para las piezas conformadas (1) y de forma especialmente preferente está diseñada como una cinta transportadora sin fin. Este soporte (3) se cubre con una segunda cinta perfilada (5), que también presenta un perfil parcial de las piezas

ES 2 336 571 T3

conformadas (1), y después se aplica una fuerza sobre ambos lados de las cintas transportadoras. Este procedimiento está representado en la Figura 2.

En el procedimiento según la invención puede resultar ventajoso aplicar un agente desmoldeador sobre los perfiles, en los que se aplica fuerza sobre las piezas conformadas, y sobre las piezas conformadas, para que éstas se suelten después fácilmente de la cinta de soporte o de los cilindros compresores. Como agentes desmoldeadores son adecuados los agentes desmoldeadores habituales en farmacia, por ejemplo talco o estearato de magnesio. Son preferibles los agentes desmoldeadores que no cambian de estado de agregación a la temperatura de proceso.

También puede resultar ventajoso prever medios auxiliares mecánicos de desmoldeo en los dispositivos empleados para aplicar la fuerza, que expulsan activamente las piezas conformadas después de la aplicación de dicha fuerza. Esto puede tener lugar por ejemplo mediante agujeros a través de los cuales se sopla un gas a presión, o mediante troqueles mecánicos.

Para acelerar y optimizar el procedimiento según la invención, después de la aplicación de fuerza según c) las piezas conformadas se pueden someter a un enfriamiento rápido. Esto puede tener lugar por ejemplo mediante el transporte de las piezas conformadas dentro o a través de un espacio refrigerador, o mediante introducción de las mismas en un medio refrigerante, por ejemplo un gas líquido.

Las formas farmacéuticas obtenidas según la invención se caracterizan porque, a causa de su dureza, no pueden ser pulverizadas, por ejemplo con un mortero, incluso aunque se enfríen a bajas temperaturas. De este modo queda prácticamente excluida la posibilidad de abuso por vía oral, parenteral, en particular intravenosa, o nasal.

No obstante, para prevenir todo tipo de abuso posible en caso de una trituración y/o si en caso dado, a pesar de todo, mediante la aplicación de una fuerza extraordinaria se ha logrado pulverizar las formas farmacéuticas obtenidas según la invención, en una realización preferente las formas farmacéuticas obtenidas según la invención pueden contener como sustancias auxiliares (B) otros agentes que dificulten o impidan el abuso.

Por consiguiente, la forma farmacéutica a prueba de abuso obtenida según la invención, que junto con uno o más principios activos de abuso potencial también contiene al menos un polímero endurecedor (C), en caso dado sustancias auxiliares (B) y en caso dado al menos una cera (D), puede contener además al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) como sustancias auxiliares (B) adicionales:

- a) al menos una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o la cavidad faríngea;
- b) al menos un agente de aumento de viscosidad que forma un gel con un extracto obtenido de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, gel que preferentemente sigue siendo distinguible visualmente al incorporarlo a otra cantidad de un líquido acuoso;
- c) al menos un antagonista para cada uno de los principios activos de abuso potencial;
- d) al menos un emético;
- e) al menos un colorante como agente disuasivo;
- f) al menos una sustancia amarga.

Cada uno de los componentes (a) a (f) es adecuado por sí mismo para proteger adicionalmente la forma farmacéutica según la invención contra el abuso. El componente (a) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente intravenosa; el componente (b) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso por vía parenteral, de forma especialmente preferente intravenosa, y/o nasal; el componente (c) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso por vía nasal y/o parenteral, de forma especialmente preferente intravenosa; el componente (d) es adecuado preferentemente como protección contra el abuso por vía parenteral, de forma especialmente preferente intravenosa, y/o oral y/o nasal; el componente (e) es adecuado como agente disuasorio visual contra el abuso por vía oral o parenteral; y el componente (f) es adecuado como protección contra el abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso adicional según la invención de al menos uno de los componentes arriba mencionados se puede dificultar de modo aún más efectivo el abuso de las formas farmacéuticas obtenidas según la invención.

En una forma de realización, la forma farmacéutica según la invención también puede contener una combinación de dos o más de los componentes (a)-(f), preferentemente (a), (b) y en caso dado (c) y/o (f) y/o (e), o (a), (b) y en caso dado (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma farmacéutica obtenida según la invención puede contener todos los componentes (a)-(f).

Cuando la forma farmacéutica obtenida según la invención incluye el componente contra el abuso (a), como sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o la cavidad faríngea entran en consideración de acuerdo con la invención todas

las sustancias que, en caso de una administración correspondiente a través de la cavidad nasal y/o la cavidad faríngea, provoquen una reacción del cuerpo que sea tan desagradable para el abusador que éste ya no quiera continuar la administración, por ejemplo escozor, o que dificulte la toma del principio activo correspondiente de modo fisiológico, por ejemplo por un aumento de la secreción nasal o provocando estornudos. Estas sustancias que normalmente irritan la cavidad nasal y/o la cavidad faríngea también pueden provocar una sensación muy desagradable, llegando incluso a causar un dolor insoportable en caso de una administración parenteral, principalmente intravenosa, de modo que el abusador ya no quiere o ya no puede continuar la toma.

Algunas sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o la cavidad faríngea especialmente adecuadas son aquellas sustancias que provocan escozor, picor, ganas de estornudar, aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades a utilizar normalmente de las mismas son conocidas en sí por los especialistas o se pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares.

La sustancia irritante de la cavidad nasal y/o de la cavidad faríngea del componente (a) se basa preferentemente en uno o más componentes o en una o más partes de una planta de al menos una droga de naturaleza picante.

Los especialistas conocen drogas de sustancia picante correspondientes, que se describen por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y siguientes.

Por "unidad de administración" se entiende una dosis unitaria individual o separable, por ejemplo una tableta o una cápsula.

Preferentemente, a la forma farmacéutica según la invención se le puede añadir como componente (a) uno o más componentes de al menos una droga de sustancia picante seleccionada de entre el grupo consistente en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimentón), *Capsici Fructus acer* (pimentón picante), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) Semen, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en *Capsici Fructus* (pimentón), *Capsici Fructus acer* (pimentón picante) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).

Los componentes de las drogas de sustancia picante consisten preferentemente en compuestos o-metoxi(metil) fenol, compuestos amida de ácido, aceites de mostaza o compuestos de sulfuro, o compuestos derivados de éstos.

De forma especialmente preferente se utiliza al menos un componente de sustancia picante seleccionado de entre el grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferentemente capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vainillil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorcapsaicina, piperina, preferentemente trans-piperina, glucosinolatos, preferentemente basados en aceites de mostaza no volátiles, de forma especialmente preferente basados en aceite de mostaza p-hidroxibencílico, aceite de mostaza metilmercapto o aceite de mostaza metilsulfonílico, y compuestos derivados de estos componentes.

Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención puede contener las partes de planta de las drogas de sustancia picante correspondientes en una cantidad entre el 0,01 y el 30% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 0,5% en peso, en cada caso con respecto al peso total de la unidad de administración.

Cuando se utilizan uno o más componentes de las drogas de sustancia picante correspondientes, su cantidad en una unidad de administración según la invención oscila preferentemente entre el 0,001 y el 0,005% en peso con respecto al peso total de la unidad de administración.

Otra posibilidad para prevenir el abuso de la forma farmacéutica obtenida según la invención consiste en añadir a la misma, como componente adicional contra el abuso (b), al menos un agente de aumento de la viscosidad, que forma un gel con un extracto obtenido de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, gel que apenas se puede administrar sin riesgo y que preferentemente sigue siendo distinguible visualmente al incorporarlo a otra cantidad de un líquido acuoso.

En el sentido de la presente invención, "distinguibilidad visual" significa que el gel con contenido en principio activo formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso sigue siendo esencialmente insoluble y coherente al introducirlo preferentemente con una aguja hipodérmica en otra cantidad de líquido acuoso a 37°C y no se puede dispersar sencillamente de modo que se pueda llevar a cabo una administración sin riesgo vía parenteral, principalmente intravenosa. Preferentemente, la distinguibilidad visual dura al menos un minuto, preferentemente al menos 10 minutos.

El aumento de la viscosidad del extracto dificulta o incluso impide que éste pueda pasar por la aguja o ser inyectado. Si el gel sigue siendo distinguible visualmente, ello significa que el gel obtenido, al ser introducido en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo mediante inyección en sangre, primero se mantiene en forma de un hilo en gran medida continuo que se divide en pequeños fragmentos por acción mecánica, pero que no se puede dispersar o disolver de modo que pueda tener lugar una administración sin riesgo vía parenteral, principalmente intravenosa. En combinación

ES 2 336 571 T3

con al menos uno de los componentes (a) a (e) dado el caso presentes, esto provoca adicionalmente un escozor molesto, vómitos, un sabor desagradable y/o una disuasión visual.

En consecuencia, la administración vía intravenosa de un gel correspondiente muy probablemente provocaría una obstrucción de los vasos asociada con graves daños para la salud del abusador.

Para comprobar si un agente de aumento de viscosidad es adecuado para utilizarlo como componente (b) en la forma farmacéutica obtenida según la invención, el principio activo se mezcla con el agente de aumento de viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si se forma un gel que satisface los requisitos arriba indicados, el agente de aumento de viscosidad en cuestión es adecuado como disuasorio o inhibidor contra el abuso en el caso de las formas farmacéuticas según la invención.

Cuando se añade el componente (b) a la forma farmacéutica obtenida según la invención, preferentemente se utilizan uno o más agentes de aumento de la viscosidad seleccionados de entre el grupo consistente en celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa-sodio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa-sodio (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5°, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferentemente de cítricos o manzanas, (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), goma tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado Welan Gum (K1A96), goma de xantano (Xantural 180®). Los xantanos son especialmente preferentes. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales bajo los cuales se distribuyen en el mercado los materiales correspondientes. En general, una cantidad entre el 0,1 y el 20% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 15% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica, del agente o los agentes de aumento de viscosidad mencionados es suficiente para satisfacer los requisitos arriba indicados.

Cuando están previstos, los agentes de aumento de la viscosidad del componente (b) están incluidos en la forma farmacéutica según la invención preferentemente en cantidades de 5 mg o más por unidad de administración, es decir, por dosis unitaria.

En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, como componente (b) se utilizan aquellos agentes de aumento de la viscosidad que, durante la extracción desde la forma farmacéutica con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, formen un gel que incluya burbujas de aire. Los geles así obtenidos se caracterizan por un aspecto turbio, que también previene ópticamente al abusador potencial y le disuade de la administración por vía parenteral.

En caso dado, el componente (C) también puede servir como agente de aumento de viscosidad adicional que forma un gel con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso.

También es posible formular los agentes de aumento de la viscosidad y el resto de los componentes en lugares separados físicamente entre sí en la forma farmacéutica obtenida según la invención.

Además, para prevenir y proteger contra abuso la forma farmacéutica obtenida según la invención, ésta puede incluir el componente (c), es decir, uno o más antagonistas del principio o los principios activos de abuso potencial. Los antagonistas se disponen preferentemente en un lugar separado físicamente de los demás componentes de la forma farmacéutica obtenida según la invención y no desarrollan ningún efecto si ésta se utiliza conforme a lo prescrito.

Los antagonistas adecuados para impedir el abuso de los principios activos son conocidos en sí por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma farmacéutica obtenida según la invención como tales o en forma de los derivados correspondientes, principalmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sus sales o solvatos.

Cuando el principio activo incluido en la forma farmacéutica es un opiáceo o un opiáceo, como antagonista entra en consideración preferentemente un antagonista seleccionado de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmefene, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso en forma de un compuesto correspondiente fisiológicamente compatible, principalmente en forma de una base, una sal o un solvato. Si está previsto incluir el componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan preferentemente en una cantidad de 1 mg o más, de forma especialmente preferente en una cantidad de 3 a 100 mg, de forma totalmente preferente en una cantidad de 5 a 50 mg por forma farmacéutica, es decir, por dosis unitaria.

Cuando la forma farmacéutica obtenida según la invención presenta como principio activo un estimulante, el antagonista es preferiblemente un agente neuroléptico, preferentemente al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en haloperidol, prometazina, fluofenozina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorproetazina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperon, melperol y bromperidol.

ES 2 336 571 T3

Preferentemente, la forma farmacéutica obtenida según la invención presenta estos antagonistas en la dosificación terapéutica habitual conocida por los especialistas, de forma especialmente preferente en una cantidad de entre el doble y el triple de la dosis habitual por dosis unitaria.

5 Si la combinación para prevenir y proteger la forma farmacéutica obtenida según la invención contra abuso incluye el componente (d), puede presentar al menos un emético que se dispone preferentemente en un lugar separado físicamente de los demás componentes de la forma farmacéutica según la invención y que no debería desarrollar ningún efecto en el cuerpo si ésta se utiliza conforme a lo prescrito.

10 Los eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo son conocidos en sí por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma farmacéutica obtenida según la invención como tales o en forma de sus derivados correspondientes, principalmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sus sales o solvatos.

15 Para la forma farmacéutica obtenida según la invención entra en consideración preferentemente un emético basado en uno o más componentes de *Radix Ipecacuanhae* (ipécacuana), preferiblemente basado en el componente emetina, tal como se describen por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982.

20 Preferentemente, la forma farmacéutica obtenida según la invención puede contener como componente (d) el emético emetina, preferiblemente en una cantidad de 3 mg o más, de forma especialmente preferente 10 mg o más y de forma totalmente preferente en una cantidad de 20 mg o más por forma farmacéutica, es decir, por dosis unitaria.

25 En la protección contra el abuso según la invención también se puede utilizar de forma preferente apimorfina como emético, preferentemente en una cantidad de 3 mg o más, de forma especialmente preferente 5 mg o más y de forma totalmente preferente de 7 mg o más por dosis unitaria.

30 Cuando la forma farmacéutica obtenida según la invención contiene el componente (e) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, la utilización de un colorante de este tipo provoca una coloración intensa de la solución acuosa correspondiente que puede disuadir al potencial abusador, en particular cuando se intenta extraer el principio activo para una administración vía parenteral, principalmente intravenosa. Mediante esta coloración también se puede evitar un abuso por vía oral, que normalmente también se realiza a través de una extracción acuosa del principio activo. En el documento WO 03/015531 se indican colorantes adecuados y las cantidades necesarias para el efecto disuasorio requerido.

35 Cuando la forma farmacéutica obtenida según la invención contiene el componente (f) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, mediante esta adición de al menos una sustancia amarga se impide adicionalmente el abuso vía oral y/o nasal a causa del mal sabor que ésta da a la forma farmacéutica.

40 En el documento US-2003/0064099 A1 se dan a conocer sustancias amargas adecuadas y las cantidades de uso eficaces. Como sustancias amargas adecuadas preferentes se mencionan: aceites aromáticos, preferentemente esencia de menta, aceite de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, preferentemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de éstas, y/o benzoato de denatonio. De forma especialmente preferente se utiliza benzoato de denatonio.

45 La forma farmacéutica sólida obtenida según la invención es adecuada para la administración vía oral, vaginal o rectal, preferentemente vía oral, en humanos y animales. Preferentemente no tiene forma de película. La forma farmacéutica según la invención para la administración oral se puede presentar en forma multiparticulada, preferentemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, dado el caso introducidos en cápsulas o comprimidos en tabletas, preferentemente para la administración vía oral. Preferentemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño mínimo de 0,5 mm, de forma especialmente preferente entre 1 y 3,5 mm. Dependiendo de la forma farmacéutica deseada, dado el caso también se utilizan las sustancias auxiliares (B) habituales para la formulación de la forma farmacéutica.

55 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención se presenta como una tableta, una cápsula o como un sistema terapéutico osmótico oral (OROS), preferentemente cuando está presente al menos otro componente que impide el abuso (a) - (f).

60 Cuando la forma farmacéutica producida según la invención contiene los componentes (c) y/o (d) y/o (f), se ha de procurar que éstos estén formulados de tal modo o presenten una dosificación tan baja que, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, prácticamente no puedan desarrollar ningún efecto que perjudique al paciente o a la eficacia del principio activo.

65 Cuando la forma farmacéutica producida según la invención contiene los componentes (d) y/o (f), la dosificación se ha de elegir de tal modo que no produzca ningún efecto negativo si se lleva a cabo una administración oral conforme a lo prescrito. Sin embargo, si la dosificación prevista de la forma farmacéutica se supera por descuido, principalmente si se trata de niños, o en caso de abuso, ello provoca náuseas o ganas de vomitar o mal sabor. Los especialistas

pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares la cantidad correspondiente de los componentes (d) y/o (f) tolerable por el paciente en caso de una administración oral conforme a lo prescrito.

Sin embargo, cuando está prevista la utilización de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) para proteger la forma farmacéutica producida según la invención independientemente de que ésta sea prácticamente imposible de pulverizar, dichos componentes se deberían utilizar preferentemente en una dosis suficientemente alta para que, en caso de una administración abusiva de la forma farmacéutica, provoquen un intenso efecto negativo en el abusador. Esto se logra preferentemente mediante una separación física de al menos el principio o los principios activos y los componentes (c) y/o (d) y/o (f), de modo que el principio o los principios activos se encuentran en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y los componentes (c), (d) y (f) no desarrollan su efecto durante la toma y/o en el cuerpo en caso de una administración conforme a lo prescrito y los demás componentes de la formulación, en particular el componente (C), son idénticos.

Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta al menos 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos se pueden encontrar en cada caso en la misma subunidad (Y) o en subunidades (Y) diferentes. Preferentemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una sola subunidad (Y).

En el sentido de la presente invención, las subunidades son formulaciones sólidas que, además de sustancias auxiliares habituales conocidas por los especialistas, contienen en cada caso el principio o los principios activos, preferentemente también al menos un polímero (C) y el componente (D) dado el caso presente, y en caso dado al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) dado el caso presentes, o en cada caso al menos un polímero (C) y en caso dado (D) y el o los antagonistas y/o el emético (los eméticos) y/o el componente (e) y/o el componente (f) y en caso dado uno de los componentes (a) y/o (b) dado el caso presentes. En este contexto se ha de tener en cuenta que, si se desea o requiere una resistencia mecánica, preferentemente cada una de las subunidades mencionadas ha de ser formulada de acuerdo con el procedimiento según la invención arriba indicado.

Una ventaja esencial de la formulación independiente de los principios activos y los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma farmacéutica producida según la invención consiste en que, cuando ésta se administra conforme a lo prescrito, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no son liberados durante la administración y/o en el cuerpo, o sólo son liberados en cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o para el éxito de la terapia, o durante el paso por el cuerpo del paciente sólo son suministrados en lugares de liberación en los que no existe una absorción interna suficiente para que puedan desarrollar su efecto. Preferentemente, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no son liberados en el cuerpo del paciente o no son percibidos por el mismo.

Los especialistas entenderán que las condiciones arriba mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados en cada caso y de la formulación de las subunidades o de la forma farmacéutica. La formulación óptima para cada forma farmacéutica se puede determinar mediante sencillos ensayos preliminares. Lo decisivo para evitar el abuso es que las subunidades correspondientes contengan el polímero (C) y hayan sido formuladas del modo arriba indicado y producidas según la invención.

Si, contra lo que podía esperarse, los abusadores logran triturar una forma farmacéutica según la invención de este tipo que presenta los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y), para llevar a cabo una toma abusiva del principio activo, y pueden obtener un polvo que se extrae con un agente de extracción adecuado, junto con el principio activo también se obtienen los componentes (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) correspondientes en una forma en la que no se pueden separar sencillamente del principio activo, de modo que con la administración de la forma farmacéutica manipulada, en particular en caso de una administración vía oral y/o parenteral, desarrollan su efecto durante la administración y/o en el cuerpo y provocan adicionalmente un efecto negativo correspondiente al componente (c) y/o (d) y/o (f) en el abusador, o mediante la coloración disuaden del intento de extraer el principio activo, con lo que impiden el abuso de la forma farmacéutica.

La formulación de una forma farmacéutica según la invención en la que el principio o los principios activos están separados físicamente de los componentes (c), (d) y/o (e), preferentemente mediante la formulación en diferentes subunidades, se puede llevar a cabo de muchas formas, pudiendo las subunidades correspondientes estar dispuestas en cualquier disposición física entre sí en la forma farmacéutica según la invención, siempre que se satisfagan los requisitos arriba indicados para la liberación de los componentes (c) y/o (d).

Los especialistas entenderán que los componentes (a) y/o (b) dado el caso también presentes se pueden formular preferentemente tanto en las respectivas subunidades (X) e (Y) como en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y) en la forma farmacéutica producida según la invención, siempre que el tipo de formulación no influya negativamente en la protección de la forma farmacéutica contra el abuso ni en la liberación del principio activo en caso de una administración conforme a lo prescrito, y que la formulación también incluya el polímero (C) y sea llevada a cabo preferentemente de acuerdo con el procedimiento según la invención.

En una realización preferente de la forma farmacéutica producida según la invención, las subunidades (X) e (Y) se presentan en forma multiparticulada, siendo preferibles los granulados, esferoides, perlas o pellets, y tanto para la subunidad (X) como para la subunidad (Y) se elige la misma forma, es decir, la misma conformación, para que no

ES 2 336 571 T3

sea posible separar la subunidad (X) de la (Y) mediante selección mecánica. Las formas multiparticuladas presentan preferentemente un tamaño entre 0,5 y 3,5 mm, preferentemente entre 0,5 y 2 mm.

5 Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada preferentemente también se pueden introducir en una cápsula o comprimir en una tableta, teniendo lugar las formulaciones finales correspondientes de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantengan en la forma farmacéutica resultante.

10 Las subunidades multiparticuladas (X) o (Y) correspondientes con una conformación idéntica tampoco deberían ser distinguibles entre sí visualmente, para que el abusador no las pueda separar mediante una simple selección. Esto se puede asegurar, por ejemplo, mediante la aplicación de revestimientos idénticos, que, además de esta función de igualación, también pueden desempeñar otras funciones, por ejemplo retardar uno o más principios activos o un acabado resistente a los jugos gástricos de las diferentes subunidades.

15 Las subunidades multiparticuladas también se pueden formular como una forma farmacéutica oral a modo de una suspensión espesa o una suspensión en medios de suspensión farmacéuticamente inocuos.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (X) e (Y) están dispuestas en capas.

20 Para ello, las subunidades (X) e (Y) en forma de capa están dispuestas en la forma farmacéutica producida según la invención preferentemente en posición vertical u horizontal entre sí, pudiendo haber en cada caso también una o más subunidades (X) en forma de capa y una o más subunidades (Y) en forma de capa en la forma farmacéutica, de modo que además de las ordenaciones de capas preferentes (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X), también entra en consideración cualquier otra ordenación de capas, en caso dado en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

25 También es preferente una forma farmacéutica producida según la invención en la que la subunidad (Y) forma un núcleo que está completamente envuelto por la subunidad (X), pudiendo estar dispuesta una capa de separación (Z) entre estas dos capas. Una estructura correspondiente preferentemente también es adecuada para las formas multiparticuladas arriba mencionadas, en cuyo caso las dos subunidades (X) e (Y) y también una capa de separación (Z) dado el caso presente, que ha de satisfacer el requisito de dureza según la invención, están formuladas en una sola forma multiparticulada.

30 En otra forma de realización preferente de la forma farmacéutica producida según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo que está envuelto por la subunidad (Y), presentando esta última al menos un canal que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.

35 La forma farmacéutica producida según la invención puede presentar en cada caso entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y) una o más capas de separación (Z) dado el caso hinchables, preferentemente una, para separar físicamente la subunidad (X) de la subunidad (Y).

40 Cuando la forma farmacéutica producida según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa y también una capa de separación (Z) dado el caso presente en una disposición al menos parcialmente vertical u horizontal, preferentemente se presenta en forma de una tableta, un producto de coextrusión o un laminado producido de acuerdo con el procedimiento según la invención.

45 En este contexto, en una forma de realización especialmente preferente, toda la superficie libre de la subunidad (Y) y en caso dado al menos una parte de la superficie libre de la subunidad o subunidades (X) y en caso dado al menos una parte de la superficie libre de la capa o las capas de separación (Z) dado el caso presentes pueden estar revestidas con al menos una capa barrera (Z') que impide la liberación de los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). Preferentemente, la capa barrera (Z') también debería satisfacer los requisitos de dureza según la invención.

50 También es especialmente preferente una realización de la forma farmacéutica producida según la invención que presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa de empuje (p) dispuesta entre ellas y en caso dado también una capa de separación (Z), y en la que todas las superficies libres de la estructura de capas, que consiste en las subunidades (X) e (Y), la capa de empuje y la capa de separación (Z) dado el caso presente, están provistas de un revestimiento semipermeable (E) que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, pero esencialmente impermeable para el principio activo y para los componentes (c) y/o (d) y/o (f), presentando dicho revestimiento (E) al menos una abertura en la zona de la subunidad (X) para la liberación del principio activo.

60 Son conocidas por los especialistas formas farmacéuticas correspondientes, por ejemplo bajo la denominación de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), al igual que los materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros por los documentos US 4,612,008, US 4,765,989 y US 4,783,337.

65 En otra realización preferente, la subunidad (X) de la forma farmacéutica producida según la invención tiene la forma de una tableta cuyo borde y en caso dado una de las dos superficies base están recubiertos con una capa barrera (Z') que contiene los componentes (c) y/o (d) y/o (f).

ES 2 336 571 T3

Los especialistas entenderán que las sustancias auxiliares de la subunidad o las subunidades (X) o (Y) y también la capa o las capas de separación (Z) y/o la capa o las capas barrera (Z') dado el caso presentes, utilizadas para la producción según la invención de las formas farmacéuticas correspondientes, varían en función de su disposición en la forma farmacéutica, del tipo de administración y también dependiendo del principio activo correspondiente, de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) dado el caso presentes y de los componentes (c) y/o (d) y/o (f). Los especialistas conocen los materiales que disponen de las propiedades necesarias en cada caso.

Si la liberación de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) de la forma farmacéutica producida según la invención se impide con ayuda de un revestimiento, preferentemente una capa barrera, la subunidad puede consistir en los materiales habituales conocidos por los especialistas, siempre que contengan al menos un polímero (C) y hayan sido producidos preferentemente de acuerdo con la invención.

Si no está prevista una capa barrera (Z') correspondiente para impedir la liberación de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades se han de elegir de modo que quede prácticamente excluida una liberación de los componentes (c) y/o (d) correspondientes de la subunidad (Y).

Para ello se pueden utilizar preferentemente los materiales indicados más abajo, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

Algunos materiales preferentes son aquellos seleccionados de entre el grupo que incluye alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebacico, preferentemente en una relación molar 20:80 (disponibles en el mercado bajo la denominación Polifeprosan 20), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico y también sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos polialquilénicos, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos y también poliuretanos y sus copolímeros.

Son materiales especialmente preferentes aquellos que pueden seleccionar de entre el grupo que incluye metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (con un peso molecular bajo, medio o alto), acetatopropionato de celulosa, acetatobutirato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de sodio-celulosa, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de polihexilo, metacrilato de poliisodecilo, metacrilato de polilaurilo, metacrilato de polifenilo, acrilato de polimetilo, acrilato de poliisopropilo, acrilato de poliisobutilo, acrilato de polioctadecilo, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, éter polivinilisobutílico, acetato de polivinilo y cloruro de polivinilo.

Algunos copolímeros especialmente adecuados se pueden seleccionar de entre el grupo que incluye copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de peso molecular elevado, copolímeros de metil vinil éter y éster monoetilico de ácido maleico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido de ácido maleico, y copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

Otros materiales especialmente adecuados para la formulación de la capa barrera son policaprolactona rellena de almidón (WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliesteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxialcanoatos, en particular polihidroxibutiratos, polihidrovaleriatos), caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1).

En caso dado, los materiales arriba mencionados se pueden mezclar con otras sustancias auxiliares habituales conocidas por los especialistas, seleccionadas preferentemente de entre el grupo que incluye monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles y sus derivados.

Cuando la forma farmacéutica producida según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta y la subunidad (Y) no revestida pueden consistir preferentemente en los materiales arriba descritos para la capa barrera. Los especialistas entenderán que la liberación del principio activo o de los componentes (c) y/o (d) de la subunidad correspondiente también se puede controlar a través del espesor de la capa de separación.

La forma farmacéutica producida según la invención presenta una liberación controlada del principio activo. En este contexto es adecuada preferentemente para varias administraciones al día a los pacientes, por ejemplo para combatir el dolor en pacientes humanos.

La forma farmacéutica producida según la invención puede presentar uno o más principios activos, al menos parcialmente, en forma retardada, pudiendo lograrse este retardo con ayuda de los materiales y procedimientos habituales y conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante alojamiento del principio activo en una matriz retardante o mediante la aplicación de uno o más revestimientos retardantes. No obstante, el suministro de principio activo ha de estar controlado de tal modo que siempre se satisfagan los requisitos arriba indicados, por ejemplo que, en caso de una

ES 2 336 571 T3

administración conforme a lo prescrito de la forma farmacéutica, el principio o los principios activos sean liberados prácticamente por completo antes de que los componentes (c) y/o (d) dado el caso presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial.

5 Además, la adición de materiales retardantes no ha de influir negativamente en la dureza necesaria.

La liberación controlada desde la forma farmacéutica producida según la invención se logra preferentemente mediante el alojamiento del principio activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que sirven como materiales de matriz controlan la liberación de principio activo. Los materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos formadores de gel, en cuyo caso la liberación de principio activo tiene lugar fundamentalmente por difusión, o materiales hidrófobos, en cuyo caso la liberación de principio activo tiene lugar fundamentalmente por difusión a través de los poros de la matriz.

Como materiales de matriz se pueden utilizar materiales hidrófilos fisiológicamente compatibles conocidos por los especialistas. Como materiales de matriz hidrófilos se utilizan preferentemente polímeros, de forma especialmente preferente éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. De forma totalmente preferente, como materiales de matriz se utilizan etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli (met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

También son preferentes ciertos materiales de matriz hidrófobos, como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes, o mezclas de los mismos. De forma totalmente preferente, como materiales hidrófobos se utilizan monoglicéridos o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o mezclas de los mismos.

También se pueden utilizar como materiales de matriz mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos arriba mencionados.

Además, los componentes (C) y el componente (D) dado el caso presente, que sirven para lograr la resistencia a la rotura de al menos 500 N obtenida según la invención, también pueden servir como materiales de matriz adicionales.

Cuando la forma farmacéutica producida según la invención está prevista para una administración vía oral, también puede presentar preferentemente un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del valor pH del entorno de liberación.

Mediante este revestimiento se puede lograr que la forma farmacéutica según la invención atraviese el tracto gástrico sin disolverse y no comience a liberar el principio activo hasta llegar al tracto intestinal. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve en caso de un valor pH entre 5 y 7,5.

Los especialistas conocen los materiales y procedimientos correspondientes para el retardo de principios activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo por "Coated Pharmaceutical Dosage Forms-Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

Método para determinar la resistencia a la rotura

A. Para comprobar si un material puede ser utilizado como componente (C) o (D), el material se comprime en una tableta con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura correspondiente al menos al punto de reblandecimiento del material y determinada con ayuda de un diagrama DSC del material. Después se determina la resistencia a la rotura de las tabletas así producidas de acuerdo con el método para determinar la resistencia a la rotura de tabletas publicado en la Farmacopea Europea 1997, páginas 143, 144, método n° 2.9.8., utilizando los equipos indicados más abajo. Como equipo para la medición se utiliza un modelo de mesa de una columna con la denominación "Material-Prüfmaschine TMTC-FR2.5 TH.D09" de la firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania, Fmax 2,5 kN con un recorrido de travesaño de como máximo 1.150 mm, que se ha de ajustar mediante un montaje con ayuda de una columna y un husillo, un espacio de trabajo libre hacia atrás de 100 mm y una velocidad de prueba regulable entre 0,1 y 800 mm/min, y un *software*: testControl. Para la medición se utiliza un troquel de presión con piezas enroscables y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, Fmax. 1 kN, diámetro 8 mm, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según ISO 7500-1, con certificado de ensayo de fabricante M según DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) (todos ellos aparatos de la firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina de prueba, el número de pedido BTC-LC 0050N.P01 para el transductor de fuerza y el número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado. La Figura 3 muestra la medición de la resistencia a la rotura de una tableta, en particular el dispositivo de ajuste (6) de la tableta (4) utilizado para ello antes de la medición y durante la misma. Para ello, la tableta (4) se dispone entre la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del dispositivo para la aplicación de fuerza, que no está representado, con ayuda de dispositivos de sujeción de 2 piezas que se unen de forma fija respectivamente con la placa de

ES 2 336 571 T3

presión superior e inferior después de ajustar la distancia (5) necesaria para el alojamiento y el centrado de la tableta a medir (no representados). Para ajustar la distancia (5), los dispositivos de sujeción de 2 piezas se pueden mover horizontalmente hacia afuera o hacia adentro en la placa de presión sobre la que están dispuestos en cada caso. Las tabletas que no presentan ninguna rotura, pero que en caso dado muestran una deformación plástica por la acción de la fuerza, también se clasifican como resistentes a la rotura con la aplicación de una fuerza determinada. La resistencia a la rotura de las formas farmacéuticas producidas según la invención se determina de acuerdo con el método de medición arriba indicado, comprobándose también formas farmacéuticas diferentes a las tabletas.

La invención se explica más detalladamente a continuación por medio de ejemplos. Estas explicaciones se dan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

En una serie de ejemplos se utilizó clorhidrato de tramadol como principio activo. Se utilizó clorhidrato de tramadol porque facilita el trabajo experimental, aunque el tramadol no es ningún principio activo de potencial abuso habitual y, en consecuencia, no entra dentro de la legislación sobre narcóticos. Además, el tramadol es un representante de la clase opioide con excelente solubilidad en agua.

Ejemplo 1

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	60,0 g
Óxido de polietileno, NF, MFI (190°C a 21,6 kg / 10 min) MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 cP (Metholose 90 SH 100 000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnesio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

El clorhidrato de tramadol, el polvo de óxido de polietileno y la hidroxipropilmetilcelulosa se mezclaron en una mezcladora de caída libre. A continuación se añadió y mezcló el polvo de estearato de magnesio. La mezcla de polvo se comprimió en tabletas en una prensa excéntrica de tipo Korsch EK0. La herramienta para comprimir tabletas tenía un diámetro de 10 mm y un radio de convexidad de 8 mm. Estas tabletas se procesaron con ayuda de un aparato de sellado de laboratorio (Kopp Labor-Siegelgerät SPGE 20 Siegelnahtfestigkeitsprüfgerät Hot- y COLD-Track de la firma Kopp). En lugar de los carriles de sellado se montaron dos carriles metálicos. En cada uno de ellos se fresó una concavidad que presentaba un diámetro de 10 mm y un radio de 8 mm. La superficie de la concavidad se revistió con teflón. Después de montar los carriles en el aparato de sellado, dos concavidades complementarias configuraban una forma de lente, en la que se colocó en cada caso una tableta.

Las mordazas de sellado se calentaron previamente a 130°C y después se colocaron las tabletas y se aplicó sobre las mismas una fuerza de 750 N durante 2,5 minutos.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método arriba descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero. La liberación *in vitro* del principio activo tramadol de las tabletas se determinó en un aparato agitador de paletas planas con hundidor según Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador era de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron jugos intestinales con un pH 6,8. La cantidad de principio activo liberada en cada caso en el medio de solución después de un tiempo determinado se determinó por espectrofotometría.

ES 2 336 571 T3

Tiempo	Cantidad de principio activo liberado
30 minutos	21%
240 minutos	70%
480 minutos	94%
720 minutos	100%

Ejemplo 2

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	60,0 g
Óxido de polietileno, NF, MFI (190°C a 21,6 kg / 10 min) MG 5 000 000 (Polyox WSR Coagulant, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 cP (Metholose 90 SH 100 000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnesio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Tal como se indica en el Ejemplo 1 se produjeron tabletas con un diámetro de 10 mm y un radio de convexidad de 8 mm.

El procesamiento posterior de las tabletas también se llevó a cabo como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que las mordazas de sellado se calentaron a 100°C.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó mediante el método anteriormente descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero. La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el aparato agitador de paletas planas con hundidor según Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador era de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron jugos intestinales con un pH 6,8. La cantidad de principio activo liberada en cada caso en el medio de solución después de un tiempo determinado se determinó por espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberado
30 minutos	17%
240 minutos	60%
480 minutos	84%
720 minutos	95%

ES 2 336 571 T3

Ejemplo 3

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	60,0 g
Óxido de polietileno, NF, MFI (190°C a 21,6 kg / 10 min) MG 7 000 000, polvo fino (Polyox WSR 303 FP, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 cP (Metholose 90 SH 100 000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnesio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Se produjeron tabletas tal como se indica en el Ejemplo 1. El procesamiento posterior de las tabletas también se llevó a cabo como en el Ejemplo 1.

La resistencia a la rotura de estas tabletas se determinó mediante el método anteriormente descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero. La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el aparato agitador de paletas planas con hundidor según Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador era de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron jugos intestinales con un pH 6,8. La cantidad de principio activo liberada en cada caso en el medio de solución después de un tiempo determinado se determinó por espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberado
30 minutos	21%
240 minutos	69%
480 minutos	93%
720 minutos	100%

Ejemplo 4

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	60,0 g
Óxido de polietileno, NF, MFI (190°C a 21,6 kg / 10 min) MG 7 000 000, (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 cP (Metholose 90 SH 100 000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnesio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

ES 2 336 571 T3

Se produjeron tabletas tal como se indica en el Ejemplo 1. A continuación, las tabletas se calentaron en un horno de microondas a 700 vatios durante 10 minutos. El procesamiento posterior se llevó a cabo tal como se indica en el Ejemplo 1, con la diferencia de que en el aparato de sellado se utilizaron 2 carriles con 5 concavidades cada uno y con la ayuda de unas mordazas de sellado calentadas a 100°C se procesaron en cada caso 5 tabletas calientes con una fuerza de 1.000 N durante 30 segundos.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método arriba descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero.

Ejemplo 5

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	60,0 g
Óxido de polietileno, NF, MFI (190°C a 21,6 kg / 10 min) MG 7 000 000, (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
100 000 cP (Metholose 90 SH 100 000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnesio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Se produjeron tabletas tal como se indica en el Ejemplo 1.

A continuación, las tabletas se calentaron en un armario con circulación de aire durante 45 minutos a 110°C bajo atmósfera de N₂. El procesamiento posterior de las tabletas se llevó a cabo como en el Ejemplo 4 con la diferencia de que las mordazas de sellado se calentaron a 130°C.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método arriba descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero.

Ejemplo 6

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	60,0 g
Óxido de polietileno, NF, MFI (190°C a 21,6 kg / 10 min) MG 7 000 000, (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	132,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 cP (Metholose 90 SH 100 000)	20,0 mg	12,0 g
Estearato de magnesio	9,0 mg	5,4 g
Peso total	350,0 mg	210,0 g

Se produjeron tabletas tal como se indica en el Ejemplo 1.

Su procesamiento posterior se llevó a cabo como se indica en el Ejemplo 1, con la diferencia de que las mordazas de sellado se calentaron a 130°C y las tabletas se precalentaron durante 2 minutos en el carril inferior, siendo sometidas al mismo tiempo a una fuerza de 10 N. A continuación las tabletas se comprimieron con una fuerza de 1.000 N a 130°C durante 20 segundos.

ES 2 336 571 T3

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método arriba descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero.

5 Ejemplo 7

Componentes	Por tableta	Carga total
HCl tramadol	100,0 mg	18,2 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000, (Polyox WSR 303 FP, Dow Chemicals)	165 mg	30,0 g
Polietilenglicol 6000	7 mg	1,3 g
Butilhidroxitolueno	0,3 mg	0,1 g
Estearato de magnesio	2,7 mg	0,5 g
Peso total	274,8 mg	50,0 g

La cantidad indicada de butilhidroxitolueno se disolvió en 0,6 g de etanol (96%). Esta solución se mezcló con el polietilenglicol 6000 y a continuación se secó a 40°C durante 12 h. Después se añadieron todos los demás componentes, excepto el estearato de magnesio, y se mezclaron durante 15 minutos en una mezcladora de caída libre. A continuación se añadió y mezcló el estearato de magnesio. La mezcla se cribó con un tamiz de 0,8 mm.

Con la mezcla tamizada se produjeron tabletas en una prensa excéntrica Korsch de tipo EK0 (diámetro: 10 mm y radio de convexidad: 8 mm). A continuación, éstas se calentaron a 80°C durante 15 minutos en un armario de secado bajo atmósfera de N₂.

Las tabletas calientes se comprimieron de nuevo en una prensa excéntrica (firma Kilian/IMA tipo: SP 300) con una fuerza de 80 kN. Como herramientas se utilizaron troqueles para tableta con un diámetro de 11 mm y un radio de convexidad de 8 mm.

La resistencia a la rotura de estas tabletas se determinó de acuerdo con el método arriba descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas no se pudieron triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero. La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en el aparato agitador de paletas planas con hundidor según Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador era de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron jugos intestinales con un pH 6,8. La cantidad de principio activo liberada en cada caso en el medio de solución después de un tiempo determinado se determinó por espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberado
30 minutos	17 %
240 minutos	65 %
480 minutos	87 %
720 minutos	95 %

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de formas farmacéuticas sólidas de potencial abuso donde éste está al menos reducido, **caracterizado** porque
- 10 a) una mezcla de formulación que contiene al menos un principio activo de abuso potencial y al menos un polímero sintético o natural (C) que presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N, y en caso dado sustancias auxiliares (B), se conforma mediante la aplicación de fuerza para obtener piezas conformadas,
- 15 b) en caso dado, las piezas conformadas se separan en unidades y dado el caso se clasifican por tamaños, y
- c) durante o después de calentamiento al menos hasta el punto de reblandecimiento del polímero (C) se someten a la acción de una fuerza hasta que las piezas conformadas presentan una resistencia a la rotura de al menos 500 N, en caso dado se proveen de un revestimiento y dado el caso se mezclan de nuevo todas las piezas conformadas.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se lleva a cabo de forma continua o discontinua.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la mezcla de formulación consiste al menos en un 30% en peso del componente (C).
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la mezcla de formulación consiste al menos en un 50% en peso en el componente (C).
- 25 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque a) la conformación de la mezcla de formulación se lleva a cabo aplicando una fuerza de al menos 0,5 kN y en caso dado un calentamiento a menos de 60°C.
- 30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque c) durante o antes de la aplicación de una fuerza de al menos 0,1 kN, preferentemente de 1 kN a 120 kN, las piezas conformadas se calientan al menos a 60°C.
- 35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque la fuerza de acuerdo con a) o c) se aplica con ayuda de una prensa, preferentemente una prensa para comprimidos, cilindros perfilados o cintas perfiladas equipadas con cilindros.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque con la conformación según a) se obtienen tabletas.
- 40 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque con la conformación según a) se obtiene una forma farmacéutica multiparticulada con un tamaño mínimo de 0,5 mm, preferentemente de 1 a 3,5 mm.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque como principios activos se utilizan principios activos opioides.
- 45

50

55

60

65

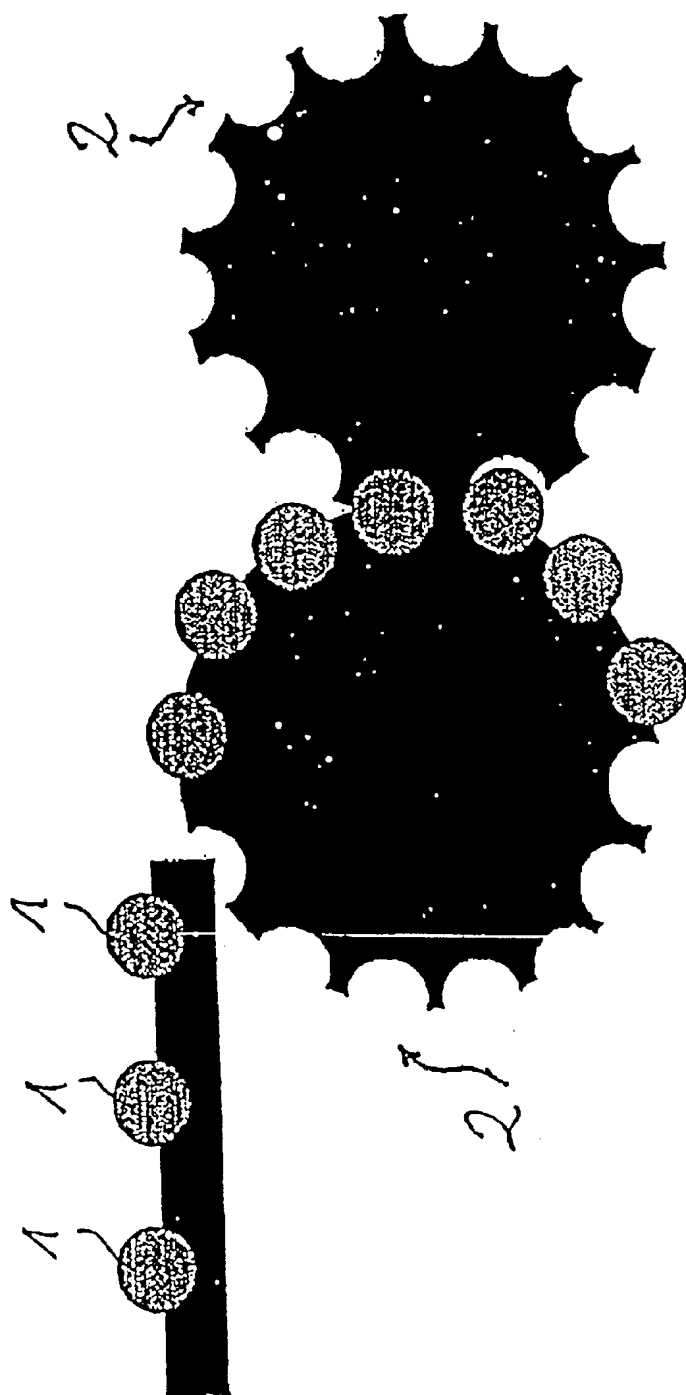


Fig. 1

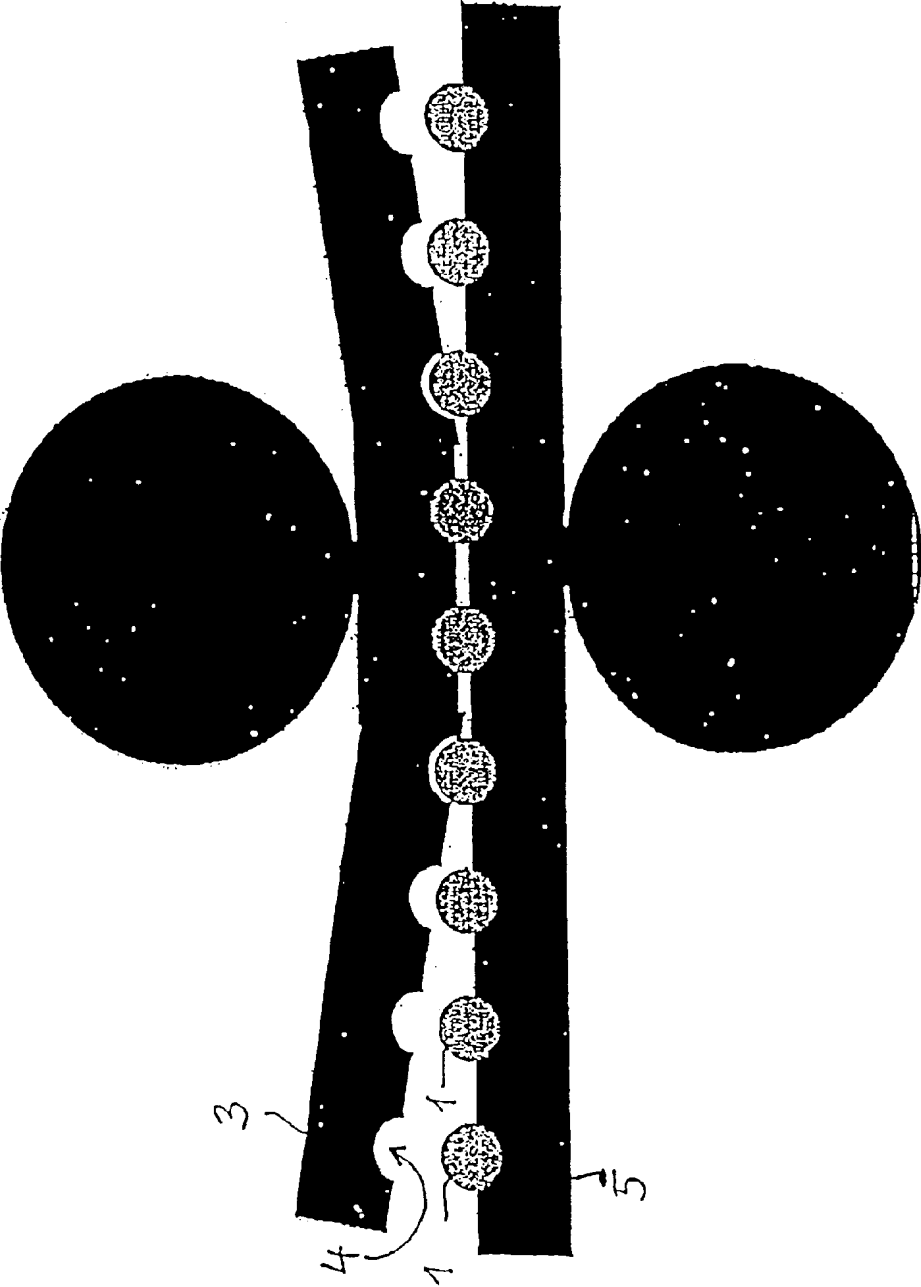


Fig. 2

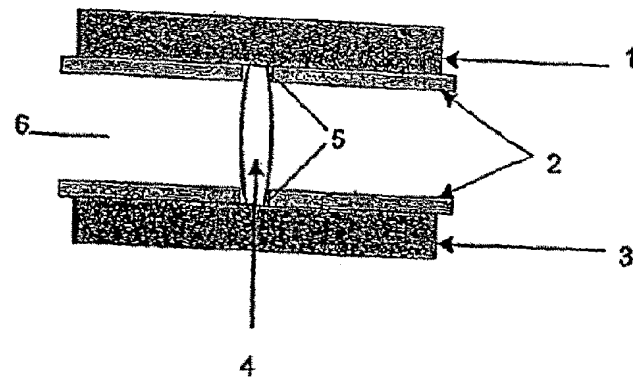


Fig. 3